Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität Königsberg Pr.
Direktor: Professor Dr. Eichholtz

Ueber Entgiftung von Kupfer und Zink durch Schwermetallkomplexbildner.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.,

vorgelegt von

Adolf Birch-Hirschfeld
Medizinalpraktikant

Königsberg i. Pr.
1933

Joh. Raabe, Königsberg-Pr.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0218

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Über Entgiftung von Kupfer und Zink durch Schwermetallkomplexbildner.

Von

A. Birch-Hirschfeld.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 30. I. 1933.)

In einer früheren Arbeit ist die Entgiftung von Kupfersalzen durch Schwermetallkomplexbildner an der weißen Maus geprüft worden (Hecht u. Eichholtz[1]). Zweifellos läßt sich diese Entgiftung auch am isolierten Froschherzen demonstrieren, und es stand zu erwarten, daß an diesem biologischen Objekt exaktere Werte für die Stärke der Kupferentgiftung und damit für die Stärke der Komplexbildung zu gewinnen wären.

Die heutige Chemie, die sich im wesentlichen mit der Löslichkeit oder den Farbreaktionen der entstehenden Schwermetallkomplexe beschäftigt, weiß hierüber keine Angaben zu machen. Indessen gibt sie in genereller Weise Auskunft, welche organischen und anorganischen Radikale und Komplexe fähig sind, mit Schwermetallen wie Kupfer und Zink Komplexe zu bilden. In Verbindungen dieser Art ist das Metall gleichzeitig mit Haupt- und Nebenvalenzen im organischen Molekül verankert (Ley[2]). So weiß man, daß in organischer Bindung besonders Gruppen wie —N, —NH, —NH_2, —CH, —SH, —SO_3H, —COOH, —H_3PO_4 und andere oder deren Kombinationen Komplexsalze mit Schwermetall bilden, so daß die synthetische Chemie heute über nahezu unbegrenzte Möglichkeiten verfügt, neue, starkwirkende komplexfähige, organische Stoffe herzustellen.

[1] Hecht, G. u. F. Eichholtz: Biochem. Z. **206**, 282 (1929).

[2] Ley, H.: Z. Elektrochem. **10**, 954 (1904).

Eine derartige Untersuchung über den Antagonismus von Schwermetallen und Komplexbildnern am isolierten Froschherzen wird nach den verschiedensten Seiten Aufschluß geben können:

1. Was das praktische Problem der Behandlung von Schwermetallvergiftungen angeht, ordnet sie die zur Verfügung stehenden entgiftenden Substanzen in eine Reihe zunehmender Wirksamkeit. Für Kupfer- und Zinkvergiftungen ist ein solcher quantitativer Vergleich bis heute noch nicht durchgeführt worden, obwohl dieses Problem bereits in einer früheren Arbeit behandelt wurde (Eichholtz[1]).

2. Sofern die untersuchten Substanzen biogener Natur sind, kann eine derartige Untersuchung auf chemische Substanzen oder Gruppierungen hindeuten, die voraussichtlich im lebenden Organismus das Metall an sich reißen werden: ist doch bis heute von keinem einzigen Schwermetall sicher bekannt, in welcher Form es in den Körper eindringt und in den Geweben deponiert wird. Das gilt sowohl für Kupfer wie auch für Zink, zwei Metalle, die in den Organismen höherer Lebewesen als ubiquitäre (Rost[2], Warburg[3]) und wahrscheinlich lebenswichtige Substanzen vorhanden sind (Hecht u. Eichholtz[4], Bertrand[5]). Nur für einen pathologischen Zustand, die Porphyrinurie, ist die Natur eines biologischen Kupferkomplexbildners aufgedeckt worden, der im Organismus des Menschen das Kupfer an sich bindet, das Uroporphyrin nämlich (Fischer[6]).

Für beide Metalle entsteht die Frage, in welcher Form sie unter physiologischen Bedingungen abgelagert werden; entscheidend dafür ist offensichtlich die Affinität zu den biologischen, anorganischen und organischen Bestandteilen, des Blutes und der Gewebe, unter denen im reichsten Maße Schwermetallkomplexbildner vorkommen. So vor allem das Eiweißmolekül und seine Komponenten, die Polypeptide und Aminosäuren.

Abderhalden u. Schnitzler[7] haben eine Reihe von Kupferverbindungen der Aminosäuren und Dipeptide auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften hin untersucht und festgestellt, daß Ionisation und elektrische Leitfähigkeit hier abnorm gering sind. Aber auch andere biogene Substanzen besitzen ein starkes Kupferbindungsvermögen. Dazu rechnen die Zuckerphos-

[1] Eichholtz, F.: Arch. f. exper. Path. **148**, 369 (1930).
[2] Rost, E.: Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **29**, 549 (1920).
[3] Warburg, O.: Biochem. Z. **187**, 277 (1927).
[4] Hecht, G. u. F. Eichholtz: Ebenda **206**, 282 (1929).
[5] Bertrand, G. u. K. Bewzon: C. r. Acad. Sci. Paris. **175**, 289 (1922).
[6] Fischer, H. u. H. Hilmer: Z. physiol. Chem. **150**, 44 (1925).
[7] Abderhalden, E. u. E. Schnitzler: Ebenda **163**, 34 (1927).

phorsäuren (Hecht u. Eichholtz[1]), Brenzkatechinderivate, besonders das Adrenalin (Weinland u. Binder[2]), Cystein und Glutathion (Leonhard, Dyer u. Voegtlin[3]), das Ergothionein (Williamson u. Meldrum[4]), Derivate des Hämoglobins und Uroporphyrins (Fischer[5]), das Cholesterin (Seel[6]) und andere Lipoide und Purinabkömmlinge. Im pflanzlichen Organismus tritt das Chlorophyll als besonders starker Kupferkomplexbildner hinzu (Tschirch[7]).

Auch unter den Arzneistoffen sind bemerkenswerterweise überraschend viele Schwermetallkomplexbildner enthalten (Eichholtz[8]), die möglicherweise zu den Schwermetalldepots in Verbindung treten, die sich vor allem in der Leber befinden. Es ist bis heute unbekannt, ob diese Eigenschaft der Arzneimittel als eine zufällige anzusehen ist oder mit ihrer pharmakologischen Wirkung verknüpft ist. Mit Sicherheit abgelehnt werden kann eine derartige Verknüpfung heute nur für das 8-Oxyatophan (Schikorr[9]).

3. Eine derartige Untersuchung gibt weiter einen Hinweis, ob die Komplexbildner spezifische Beziehungen zu gewissen Fermentreaktionen besitzen. So fanden Hecht u. Eichholtz[10] und weiterhin Krah[11] bei der pharmakologischen Analyse des Karzinomstoffwechsels eine Reihe von Substanzen, die den verschiedensten chemischen Körperklassen an gehören und deren einzige gemeinsame chemische Eigenschaft darin besteht, daß sie über starke Nebenvalenzkräfte verfügen und infolgedessen mit ionogenem Kupfer Komplexe bilden. An der weißen Maus führen sie, falls sie genügend ungiftig sind, zu einer Entgiftung von intravenös injiziertem Kupfer. Diese Substanzen (brenzkatechindisulfosaures Na, inositphosphorsaures Na, hexosediphosphorsaures Na, Äthylendiaminchlorhydrat, Glykokoll, Alanin) besitzen andererseits die gemeinsame Eigenschaft, in spezifischer Weise die Milchsäurebildung der Karzinomzelle zu hemmen, so daß offensichtlich bei der Glykolyse ein kupferhaltiges Zellferment beteiligt ist, das durch Kupferkomplexbildner spezifisch gehemmt wird. Ähnliche Beziehungen wurden zwischen Entgiftung von Ferroeisen und der Pasteurschen Reaktion gefunden (Krah[11]).

[1] Hecht, G. u. F. Eichholtz: Biochem. Z. **206**, 282 (1929).

[2] Weinland, R. u. K. Binder: Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 148, 1113 (1912).

[3] Leonhard, C., H. Dyer u. C. Voegtlin: J. of Pharmacol. **25**, 293 (1925); **29**, 106 (1926).

[4] Williamson, S. W. u. Meldrum: Biochemic. J. **26**, 815 (1932).

[5] Fischer, H. u. I. Hilger: Z. physiol. Chem. **138**, 49 (1924).

[6] Seel, H.: Arch. f. exper. Path. **117**, 282 (1926).

[7] Tschirch, A.: Schweiz. Wschr. Pharmaz. **29**, 344 (1891).

[8] Eichholtz, F.: Klin. Wschr. **16**, 721 (1931).

[9] Schikorr, R.: Arch. f. exper. Path. **168**, 190 (1932).

[10] Hecht, G. u. F. Eichholtz: Biochem. Z. **206**, 282 (1929).

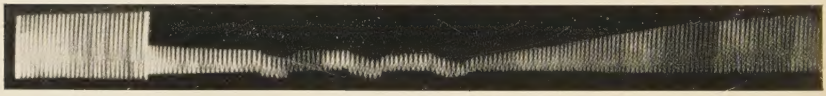
[11] Krah, E.: Biochem. Z. **219**, 432 (1930).

Methode.

Das nach Straub registrierte Froschherz wird mit karbonatfreier, azetgepufferter und dauernd mit Luft versorgter Ringerlösung beschickt. Mit der gleichen Ringerlösung werden steigende Verdünnungen von Kupfersulfat (bzw. Zinkazetat) hergestellt. Man beginnt die Vergiftung des Herzens mit der äußersten Kupferkonzentration von m/64000 und steigt über m/32000, m/16000 so weit, bis die Schlaghöhe des Herzens auf ungefähr 50% vermindert ist. In der Grenzkonzentration pflegt zunächst regelmäßig die von Harnack u. a.[1] beschriebene Verbesserung der Herztätigkeit zu erfolgen. Diese Kupferwirkung ist auswaschbar.

Mit der gleichen Ringerlösung werden steigende Verdünnungen der vorher neutralsierten Komplexbildner hergestellt und mit so viel Kupfersulfat (bzw. Zinkazetat) versetzt, als der oben ermittelten wirksamen Konzentration entspricht. Man beginnt mit einer Konzentration, die etwa im Gebiet zwischen m/10000 und m/20000 liegt und steigt über die doppelte, vierfache, achtfache Konzentration usw. solange an, bis — bei gleichbleibender Konzentration an Kupfersulfat — eine Entgiftung des Kupfers oder Vergiftungserscheinungen bald durch den Komplexbildner, bald durch Zusammenwirken von Metall und Komplexbildner zu sehen sind. In gleicher Weise wird auch die Zinkvergiftung untersucht, die im Gegensatz zur Kupfervergiftung durch Auswaschen nicht reversibel ist, voraussichtlich wegen der stärkeren Bindung des Zinks an das Gewebe.

Einen solchen Versuch gibt die folgende Kurve wieder:



Im folgenden wird eine Übersicht gegeben über diejenigen anorganischen und organischen Substanzen, die für die vorliegenden Untersuchungen zur Verfügung standen:

[1] Harnack, E. u. Hafemann: Arch. f. exper. Path. **17**, 145 (1883).

I. Anorganische Stoffe:

Na-Bikarbonat
Na-Phosphat
Na-Pyrophosphat
Na-Thiosulphat
Na-Sulfid
Na-Cyanid
Na-Ferrocyanid
Na-Cyanat
Na-Nitroprussid

II. Organische biogene Komplexbildner:

a. Aminosäuren.

Glykokoll
Alanin
α-Phenylalanin
β-Phenylalanin
Dioxyphenylalanin
Hippursäure
Valin
Leuzin
Isoleuzin
Tyrosin
Oxyprolin
Glycylglycin
Glycyltyrosin
Arginin
Glutaminsäure
Pyrrolidonkarbonsäure
Ornithursäure
Histidin

b. S-haltige organische Substanzen.

Cystin
Cysteinchlorhydrat
Glutathion
Thioglykolsäure
Thioessigsaures Sr

c. Zucker und Zuckerverbindungen.

Traubenzucker
Glyzerin
Glyzerinaldehyd
Glyzerinphosphorsäure
Inositphosphorsäure
Fruktosediphosphorsaures Mg
Fruktosemonophosphorsaures Na (Neuberg)
Fruktosemonophosphorsaures Na (Robison)

d. Sonstige.

Milchsäure

III. Organische, nicht organische Komplexbildner:

a. N-haltige, aliphatische Substanzen.

Äthylendiamindichlohydrat
Trimethylendiamindichlorhydrat
Tetramethylendiamindichlorhydrat
Cadaverindichlorhydrat
o-Phenylendiamindichlorhydrat
Biuret
Trimethylaminoxyd
Succinimid

b. Oxybenzolreihe.

Brenzkatechin
Resorzin
Hydrochinon
Brenzkatechindisulfosaures Na
Pyrogallodisulfosaures Na
Pyrogallolmonosulfosaures Na
Dioxynaphtalinsulfosaures K
Dioxynaphtalin-2,4-Disulfosäure
Dioxynaphtalin-3,6-Disulfosäure
Tannin

c. Oxychinolinreihe.

8-Oxychinolin
6,8-Dioxychinolin (Kynurensäure)
5,7-Dibromoxychinolin
5,7-Dichloroxychinolin
5-Chlor-7-Jodoxychinolin
8-Oxychinolin-5-Sulfosäure
7-Jod-8-Oxychinolin-5-Sulfosäure
Yatren
8-Oxyatophan

d. Imidazolreihe.

Imidazol
4-Methylimidazol
Imidazoldikarbonsäure
Imidazolmethylalkohol
Phtalylhistidinmethylesterchlorhydrat
4-Phtalamidomethylimidazol

[1] Fast alle hier verwendeten Substanzen verdanken wir der Mitarbeit des Werkes Elberfeld der I. G. Farbenindustrie.

Ergebnisse.

Entgiftung von Cu und Zn durch Komplexbildner in Froschherzen.

I. Anorganische Fällungsmittel.

Tabelle 1.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
Na-Bikarbonat.	m/200	—	unwirksam m/200	—
Na-Phosphat .	unwirksam	Vergiftet m/800.	—	—
Na-Pyrophosphat	m/1600	—	unwirksam	Vergiftet m/200.
Na-Thiosulfat .	unwirksam m/200	—	—	—
Na-Sulfid . . .	m/1600	Vergiftet m/40.	unwirksam m/200	—
Na-Cyanid . .	m/800	Vergiftet m/400.	unwirksam	Vergiftet m/1600.
Na-Cyanat . .	unwirksam	Vergiftet m/200.	—	—
Na-Ferrocyanid	m/3200	—	m/800	—
Na-Nitroprussid	unwirksam	Vergiftet m/200.	—	—

Es ergibt sich also für Kupfer folgende Reihe steigender Wirksamkeit: Na-Bikarbonat (m/200), Na-Cyanid (m/800), Na-Sulfid (m/1600), Na-Pyrophosphat (m/1600), Na-Ferrocyanid (m/3200).

Unwirksam bzw. ungiftig waren: Phosphat, Thiosulfat, Cyanat und Nitroprussid.

Unter den gegen Zn-Vergiftung untersuchten Substanzen erweist sich allein das Ferrocyanid als wirksam.

II. Organische biogene Komplexbildner.

Tabelle 2a. Aminosäuren.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
Glykokoll	m/1600	—	unwirksam m/200	—
Alanin	m/1600	—	„ m/100	—
α-Phenylalanin . .	m/3200	—	„ m/400	—
β-Phenylalanin . .	unwirksam	Vergiftet m/3200.	—	—
Dioxyphenylalanin	m/4000	Vergiftet m/1000, schlagartig, wahrscheinlich durch Oxydationsprodukt.	—	—

Fortsetzung von Tabelle 2a.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
Hippursäure . . .	unwirksam	Vergiftet m/1600.	unwirksam	Vergiftet m/100.
Valin (Aminoisovaleriansäure). . .	m/1600	—	„ m/100	—
Leuzin	m/800	—	„ m/100	—
Isoleuzin	m/1600	—	„ m/100	—
Tyrosin	m/3200	—	„	Vergiftet m/1600.
Oxyprolin	m/1600	—	„ m/100	—
Glycylglycin . . .	—	—	„ m/400	—
Glycyltyrosin . .	—	—	„ m/200	—
Arginin	m/200	—	„ m/100	—
Glutaminsäure . .	unwirksam	Vergiftet m/200.	—	—
Pyrolidonkarbonsäure	„	„ m/800.	—	—
Ornithursäure. . .	m/1600	—	—	—
Histidin	m/800	—	—	—

Es ergibt sich also folgende Reihe steigender Wirksamkeit:

A. Kupfer: Arginin (m/200), Leuzin, Histidin (m/800), Isoleuzin, Glykokoll, Alanin, Valin, Oxyprolin, Ornithursäure (m/1600), α-Phenylalanin, Tyrosin (m/3200), Dioxyphenylalanin (m/4000).

Unwirksam bzw. giftig sind: β-Phenylalanin, Hippursäure, Glutaminsäure, Pyrolidonkarbonsäure.

B. Zink: Keine der gegen Zinkvergiftung untersuchten Aminosäuren ist in der Lage, dieses Metall zu entgiften.

Tabelle 2b. S-haltige organische Substanzen.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
Cystin . . .	—	unwirksam m/200	—	—
Cysteinchlorhydrat . .	m/2000	—	—	unwirksam m/200
Glutathion .	m/2000	Wirkung unsicher, oft schon bei m/1000 Vergiftung.	—	—
Thioglykolsäure . . .	m/4000	—	—	—
Thioessigsaures Sr .	—	—	m/400	Wirkung unsicher[1].

[1] Das thioessigsaure Sr hat die eigentümliche Eigenschaft, das durch Zn-Vergiftung geschwächte Herz wieder zu voller Schlaghöhe zu bringen. Diese Wirkung läßt sich mehrmals hintereinander erzielen und ist auch gegen Auswaschen einigermaßen beständig.

Es ergibt sich folgende Reihe steigender Wirksamkeit:

A. Kupfer: Glutathion (m/2000 und unsicher), Cysteinchlorhydrat (m/2000), Thioglykolsäure (m/4000). Cystin ist wahrscheinlich infolge seiner —S—S-Bindung unwirksam. Diese Stoffe haben durch die Arbeiten Voegtlins[1] eine besondere Bedeutung erhalten, der eine Kupferentgiftung am ganzen Tier feststellte. Verglichen mit den anderen auch biologischen Komplexbildnern sind sie nur mäßig wirksam.

B. Zink: Cysteinchlorhydrat erwies sich gegen Zinkvergiftung als unwirksam, das von Hesse[2] gegen Quecksilbervergiftungen empfohlene thioessigsaure Strontium nur als unsicher wirksam.

Tabelle 2c. Zucker und Zuckerverbindungen.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
Traubenzucker	unwirksam m/200	—	unwirksam m/200[3]	—
Glyzerin	m/3200	—	—	—
Glyzerinaldehyd	unwirksam	Vergiftet m/500.	—	—
Glyzerinphosphorsäure	„	Vergiftet m/1280.	unwirksam m/800	—
(Glyzerinphosphorsaures Ca)	—	—	m/3200	(Wahrscheinlich Ca-Wirkung.)
Inositphosphorsäure . .	unwirksam	Vergiftet m/6400.	—	—
Fruktosediphosphorsaures Mg	„	Vergiftet m/6400.	unwirksam m/400	—
Fruktosemonophosphorsaures Na (Neuberg)	m/1250	(Wirkt unsicher.)	—	—
Fruktosemonophosphorsaures Na (Robison)	m/1250	—	—	—

[1] Voegtlin, C., H. Dyer u. C. Leonhard: J. of Pharmacol. **25**, 293 (1925); **29**, 106 (1926).

[2] Hesse, E.: Verh. dtsch. pharmak. Ges. **6** (1926). Arch. f. exper. Path. **107**, 43 (1925).

[3] Traubenzucker in Substanz angewandt, ist in einigen Fällen in der Lage, eine Zinkentgiftung mittels Dioxychinolin und 8-Oxyatophan zu verstärken.

Es ergibt sich folgende Reihe steigender Wirksamkeit:

A. Kupfer: Neuberg- und Robinsonester (m/1250), Glyzerin (m/3200).

Unwirksam bzw. giftig sind: Traubenzucker, Glyzerinaldehyd, Glyzerinphosphorsäure, Inositphosphorsäure, fruktosediphosphorsaures Mg.

B. Zink: Es findet keine eindeutige Zinkentgiftung durch Komplexbindung in dieser Reihe statt. Auch Milchsäure, die bekanntlich mit Zinksalzen im Reagenzglas eine unlösliche Verbindung eingeht, ist nicht in der Lage, eine Zn-Vergiftung aufzuheben.

III. Organische nichtbiogene Komplexbildner.

Tabelle 3a. N-haltige, aliphatische Substanzen.

Name	A. Kupfer		B. Zink
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration
Äthylendiamindichlorhydrat	m/3200	—	unwirksam m/200
Trimethylendiamindichlorhydrat	unwirksam m/200	—	—
Tetramethylendiamindichlorhydrat . . .	„ m/200	—	—
Cadaverindichlorhydrat	„ m/200	—	—
o-Phenylendiamindichlorhydrat	„	Vergiftet m/1600.	—
Harnstoff	„ m/200	—	—
Biuret	„	Vergiftet m/12800.	—
Trimethylaminoxyd .	„	„ m/6400.	—
Succinimid	„	„ m/1600.	—

A. Kupfer: Als einzig wirksame Substanz entgiftet unter den aufgeführten Stoffen Äthylendiamindichlorhydrat (m/3200). Es ist dieses deshalb bemerkenswert, weil nach der Lage der N-Atome im Molekül der Amine allein beim Äthylendiamin eine Fünferringbildung möglich ist. Phenylendiamin, das im Reagenzglas ein guter Komplexbildner ist, wirkt am biologischen Objekt nur toxisch.

B. Zink: Von dieser Gruppe wurde einzig das Äthylendiamin untersucht, das nicht in der Lage ist, eine Entgiftung herbeizuführen.

Tabelle 3b. Oxybenzolreihe.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molukularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molukularer Konzentration	Bemerkungen
Brenzkatechin. .	unwirksam	Vergiftet m/4000.	—	—
Resorzin	unwirksam	Vergiftet m/2000.	—	—
Hydrochinon . .	unwirksam	Vergiftet m/500.	—	—
Brenzkatechin-disulfosaures Na	m/2000	—	unwirksam m/200	—
Pyrogallolmono-sulfosaures Na .	unwirksam m/500	—	—	—
Dioxynaphtalin-sulfosaures K .	m/8000	Vergiftet m/2000.	—	—
Dioxynaphtalin-2,4-Disulfosäure	unwirksam	Vergiftet m/4000.	—	—
Dioxynaphtalin-3,6-Disulfosäure	unwirksam	Vergiftet m/2000.	—	—
Tannin	—	—	unwirksam	Vergiftet m/200.
Pyrogalloldisul-fosaures Na . .	m/4000	—	unwirksam	Vergiftet m/800.

Es ergibt sich folgende Reihe steigender Wirksamkeit:

A. Kupfer: Brenzkatechindisulfosaures Na (m/2000), pyrogalloldisulfosaures Na (m/4000), dioxynaphthalinsulfosaures K (m/8000).

Unwirksam sind: Brenzkatechin, Resorzin, Hydrochinon, pyrogallolmonosulfosaures Na, Dioxynaphthalindisulfosäure (2, 4), Dioxynaphthalindisulfosäure (3, 6).

B. Zink: Die drei untersuchten Substanzen sind nicht in der Lage. Zink zu entgiften.

Tabelle 3c. Oxychinolinreihe.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
8-Oxychinolin . .	m/8000	—	unwirksam	Vergiftet m/800.
6,8-Dioxychinolin	m/4000	—	m/1600	—
(Kynurensäure). .	m/3200	(Vergiftet m/800 und wirkt starke Spannungssteigerung, hat Digitalis-ähnliche Wirkung.)	—	—

Fortsetzung von Tabelle 3c.

Name	A. Kupfer		B. Zink	
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen
5,7-Dibromoxychinolin	unwirksam	Vergiftet m/16000.	—	—
5,7-Dichloroxychinolin	„	„ m/16000.	—	—
5-Chlor-7-Jodoxychinolin . . .	„	„ m/16000.	—	—
8-Oxychinolin-5-Sulfosäure . .	m/4000	—	unwirksam m/200	—
7-Jodoxychinolin-5-Sulfosäure .	m/4000	—	—	—
Yatren	m/2000	—	unwirksam m/200	—
8-Oxyatophan . .	m 2000	—	m/800	—

Das 8-Oxychinolin und seine Derivate werden in der analytischen Chemie vielfach zur quantitativen Trennung und Bestimmung verschiedener Metalle, besonders von Schwermetallen, verwandt (Berg[1]). Praktische Bedeutung haben besonders das 8-Oxychinolin selbst sowie das Dibromoxychinolin (Küstenmacher[2]). Dabei bestehen spezifische Verwandtschaften der einzelnen Oxychinolinderivate zu den verschiedenen Schwermetallen (Berg[3]). 8-Oxychinolindisulfosäure hat ferner die eigentümliche Eigenschaft, das ermüdete und durch mehrfache Metallvergiftungen stark geschädigte Herz wieder zu regelmäßiger Tätigkeit zu bringen. Der Tonus des gelähmten und daher stark geblähten Vorhofes nimmt zu und die Kontraktionen des Herzmuskels werden stärker und ausgiebiger. Rhythmusstörungen lassen sich auch oft durch Zuführung von Oxychinolinsulfosäure beheben. Yatren und Oxyatophan haben eine ähnliche, wenn auch nicht so starke Wirkung. Methodisch wird die Oxychinolinsulfosäure zur Belebung geschwächter Froschherzen empfohlen. Auf diese Beobachtung hin wurde die Frage geprüft, ob vielleicht der hypodynamische Zustand des Herzens durch Auswaschen eines Schwermetallkomplexbildners entstände und daher eine fortschreitende Metallvergiftung darstelle. Außer der Oxychinolinsulfosäure, die auch im hypo-

[1] Berg, R.: J. pr. Chem. **115**, 178 (1927).
[2] Küstenmacher, H.: Z. anorg. u. allg. Chem. **204**, 216 (1932).
[3] Berg, R.: Z. anorg. u. allg. Chem. **204**, 208 (1932).

dynamen Zustand wirksam ist, wurden andere Schwermetallkomplexbildner untersucht, die diese Hypothese nicht bestätigten.

Es ergibt sich folgende Reihe steigender Wirksamkeit:

A. Kupfer: 8-Oxyatophan, Yatren (m/2000), Dioxychinolin, 8-Oxychinolinsulfosäure, Jodoxychinolinsulfosäure (m/4000), 8-Oxychinolin (m/8000).

Unwirksam bzw. giftig sind: Dibromoxychinolin, Dichloroxychinolin, Chlorjodoxychinolin.

Die Kynurensäure, die eine Oxychinolinkarbonsäure ist, fällt aus dem Rahmen der übrigen Substanzen heraus, indem sie eine besondere Wirkung auch auf das nicht vergiftete Herz ausübt, die, wie erwähnt, digitalisähnlich ist.

B. Zink: Dioxychinolin (m/1600) und Oxyatophan (m/800) sind also in der Lage, Zink im Herzen zu entgiften. 8-Oxychinolin, Oxychinolinsulfosäure, Jodoxychinolinsulfosäure und Yatren sind dagegen unwirksam.

Tabelle 3d. Imidazolreihe.

Name	A. Kupfer		B. Zink
	Wirksam in molekularer Konzentration	Bemerkungen	Wirksam in molekularer Konzentration
Imidazol	unwirksam	Vergiftet m/5400.	—
4-Methylimidazol . .	„	„ m/25 000.	—
Imidazoldikarbonsäure	m/6400	—	unwirksam m/200
Phtalylhistidinmethylesterchlorhydrat . .	unwirksam	„ m/12 800.	—
Imidazolmethylalkohol	„	„ m/6400.	—
Phtalaminmethylimidazol	„ m/200	—	—

A. Kupfer: Wirksam ist von dieser Gruppe nur die Imidazoldikarbonsäure, alle anderen sind unwirksam oder lähmen das Froschherz schon in hohen Verdünnungen.

B. Zink: Die von den Imidazolkörpern allein untersuchte Imidazoldikarbonsäure ist unwirksam.

Diskussion.

Nach den Erfahrungen der Chemie zeichnet sich das Kupfer durch eine besonders starke Komplexfähigkeit aus. Das trifft auch für die Bedingungen der lebenden Zelle zu. Über die Erfahrungen der Chemie hinaus läßt sich mit biologischer Methode unter den Komplexbildnern eine Reihe zunehmender Wirksamkeit aufstellen.

Unter den biologischen Substanzen lautet dieselbe: Na-Bikarbonat, Arginin (m/200), Leuzin, Histidin (m/800), Fruktosemonophosphorsäure (Neuberg u. Robison) (m/1250), Glykokoll, Alanin, Valin, Isoleuzin, Oxypyrolin, Ornithursäure (m/1600), Cystein, Glutathion (m/2000), α-Phenylalanin, Tyrosin, Glyzerin (m/3200).

Es ist anzunehmen, daß diese Reihe der zunehmenden Wirksamkeit unter den biologischen Substanzen auch die Verteilung des Kupfers im lebenden Organismus beherrscht, und daß dieses Metall sich nicht in erheblichem Maße in anorganischer Bindung befindet. Das in den Körper eindringende Kupfer wird sich vielmehr an Komplexbildner vom Typ des Dioxyphenylalanins oder anderer zyklischer Aminosäuren eher anlagern, als an die übrigen untersuchten Komplexbildner. Vorausgesetzt ist dabei allerdings, daß unter den nicht untersuchten biogenen Substanzen noch stärkere Komplexbildungen erfolgen, wobei besonders im Anschluß an die Versuche von Fischer[1] an Abkömmlinge des Blutfarbstoffes gedacht werden muß.

Diese Entgiftung des Kupfers wird durch einige nichtbiogene Stoffe weit übertroffen. Dazu gehört besonders die Imidazoldikarbonsäure, die bis heute im Stoffwechsel nicht aufgefunden wurde, das 8-Oxychinolin und die Dioxynaphthalinsulfosäure. Diese Stoffe verdienen ein besonderes Interesse für Entgiftungsversuche im ganzen Tier oder zur Analyse von Fermentreaktionen.

Im Gegensatz zum Kupfer, mit dem es bei anderen pharmakologischen und toxikologischen Reaktionen nahe verwandt ist, lässt sich das Zink am Straubherzen nicht mit Ringerlösung auswaschen und wird nur durch wenige Substanzen entgiftet. Es ist bemerkenswert, daß bei Zusatz stärkerer Komplexbildner auch die Bindung des Zinks an das Gewebe reversibel ist, und daß daher auch beim Zink rein chemische Affinitäten bei der allgemeinen Giftwirkung im Vordergrund stehen und nicht etwa kolloidchemische Vorgänge. Über die Natur der in der Zelle oder im Blut entstehenden Zinkverbindungen sagen die Versuche nichts aus, da keine biogenen Komplexbildner des Zinks gefunden worden sind, mittels derer man das Metall seiner natürlichen Bindung entreißen könnte.

Zusammenfassung.

1. Unter 71 untersuchten chemischen Substanzen führen 35 anorganische und organische Komplexbildner am Straubherzen zur Entgiftung von Kupfer. Hierbei läßt sich folgende Wirkungsreihe aufstellen: m/200:

[1] Fischer, H. u. I. Hilger: Z. physiol. Chem. **138**, 49 (1924).

Na-Bikarbonat, Arginin. m/800: Na-Cyanid, Leuzin, Histidin. m/1250: Neubergester, Robisonester. m/1600: Na-Pyrophosphat, Na-Sulfid, Glykokoll, Alanin, Valin, Isoleuzin, Oxyprolin, Ornithursäure. m/2000: Cysteinchlorhydrat, Glutathion, Yatren, Oxyatophan, brenzkatechindisulfosaures Na. m/3200: α-Phenylalanin, Na-Ferrocyanid, Tyrosin, Glyzerin, Äthylendiamin. m/4000: Dioxyphenylalanin, Thioglykolsäure, Dioxychinolin, 8-Oxychinolinsulfosäure, Jodoxychinolinsulfosäure, pyrogalloldisulfosaures Na. m/6400: Imidazoldikarbonsäure. m/8000: 8-Oxychinolin, dioxynaphthalinsulfosaures K.

2. Unter 34 untersuchten chemischen Substanzen führen nur 4 zur Entgiftung von Zink. Diese ordnen sich in folgende Wirkungsreihe: m/400: thioessigsaures Sr. m/800: 8-Oxyatophan, Na-Ferrocyanid. m/1600: 6, 8-Dioxychinolin.

3. Beziehungen zur Natur der biologischen Schwermetallverbindungen, zur Therapie von Schwermetallvergiftungen und zu gewissen Fermentreaktionen werden erörtert.

Lebenslauf.

Ich, Adolf Birch-Hirschfeld, wurde am 10. August 1907 als Sohn des Universitätsprofessors Dr. med. Arthur Birch-Hirschfeld zu Leipzig geboren. Ich besuchte das Hufengymnasium in Königsberg, wo ich im März 1925 meine Abgangsprüfung machte. Zunächst studierte ich 4 Semester Chemie in Königsberg, Leipzig und München. Im Sommersemester 1927 begann ich, Medizin zu studieren und beendete mein Studium im Sommer 1932 in Königsberg mit dem Staatsexamen. Bis auf ein klinisches Semester, das ich im Winter 1929/30 in Bonn absolvierte, war ich die ganze Zeit in Königsberg. Augenblicklich befinde ich mich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik Königsberg.

Die praktischen Versuche zu meiner Doktorarbeit führte ich in den Jahren 1931/32 am pharmakologischen Institut der Universität Königsberg aus. An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Eichholz für frdl. Ueberlassung des Themas und Förderung der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.